

CONGRESO INTERNACIONAL SOBRE ENFERMEDAD CELÍACA

Helsinki (Finlandia), 6-9 Septiembre 2012

La Federación de Asociaciones de Celíacos de Europa (AOECS, Association of European Coeliac Societies) celebra anualmente una Asamblea General y organiza en paralelo un congreso científico sobre enfermedad celíaca. Este año ha tenido lugar en Helsinki y ha sido organizado por el Prof. Markku Mäki, de la Universidad de Tampere en Finlandia, quien ha reunido a los investigadores más destacados de todo el mundo.



Epidemiología

La prevalencia estimada de la enfermedad celíaca (EC) es del 1%, si bien están claros dos aspectos: uno es que varía mucho de unas regiones a otras del planeta; otro es que hay claras evidencias de un aumento de casos no sólo atribuible al mejor diagnóstico de la enfermedad. La **Dra. Katri Kaukinen** (Finlandia) puso como ejemplo datos de su país: a finales de los años 70 del siglo pasado la EC afectaba a 1 de cada 100 personas, pero sólo estaban diagnosticadas 3 de cada 10.000; a comienzos del siglo XXI la EC afectaba ya a 1 de cada 50 personas en Finlandia, estando diagnosticadas 5 de cada 1.000. Por tanto, en esos 20 años se duplicó el número de celíacos totales, y la proporción entre celíacos diagnosticados y no diagnosticados pasó de 1/33 en 1980 a 1/4 en 2001.

Analizando la prevalencia por continentes, en Europa oscila entre el 0,3% de Alemania y el 3% de Suecia, en América pasa del 0,1% en algunos países de Sudamérica al 2,6% de México (en Estados Unidos es del 1%), y en África pasa del 0,1% en zonas del centro y sur del continente al 5,6% registrado en los campos de refugiados saharauis. Las diferencias son atribuidas a los distintos hábitos alimenticios de cada región y también a las condiciones higiénicas: en ocasiones se ha sugerido que unas mejores condiciones higiénicas se asocian con un mayor índice de patologías de naturaleza alérgica y autoinmune.

Patogénesis

Muchos investigadores trabajan arduamente para encontrar las piezas que faltan para explicar cómo se produce la intolerancia al gluten, y tratan de averiguar qué ocurre, desde un punto de vista genético e inmunológico, en el intestino de las personas celíacas que no ocurre en aquellas que no lo son.

Desde el punto de vista genético, está bien establecido que el principal componente de riesgo reside en los genes HLA-DQ, aunque sólo representan el 40% de la base genética de la enfermedad. La búsqueda del resto de la base genética, según comentó la **Dra. Sasha Zhernakova** (Holanda) sólo ha permitido identificar un 14% adicional en 39 regiones repartidas por todo el genoma humano. Lo sorprendente es que el 81% de las diferencias genéticas observadas entre celíacos y no celíacos se encuentran en regiones del ADN que no se expresan y que se denominan tradicionalmente "ADN basura". El estudio del ADN basura está cobrando un especial protagonismo, pues se le atribuyen funciones reguladoras de la expresión génica que son tan importantes o más que la propia información genética contenida en los genes. Cada vez está más claro que lo que determina que una persona con genes HLA-DQ de riesgo desarrolle o no la EC es la manera en que se expresan ciertos genes. Los estudios actuales se centran, por tanto, en la búsqueda de dichos genes y en el análisis de sus patrones de expresión (estudios eQTL, *expression quantitative trait loci*), sin dejar de lado los factores ambientales que puedan influir de alguna manera en dichos patrones.

En cuanto al componente inmunológico de la enfermedad, es necesaria la interconexión entre la inmunidad innata, que da lugar a una reacción inflamatoria inespecífica aunque se desencadene frente a un agente externo concreto, como el gluten, y la inmunidad adaptativa, basada en una respuesta dirigida específicamente contra el agente causal.

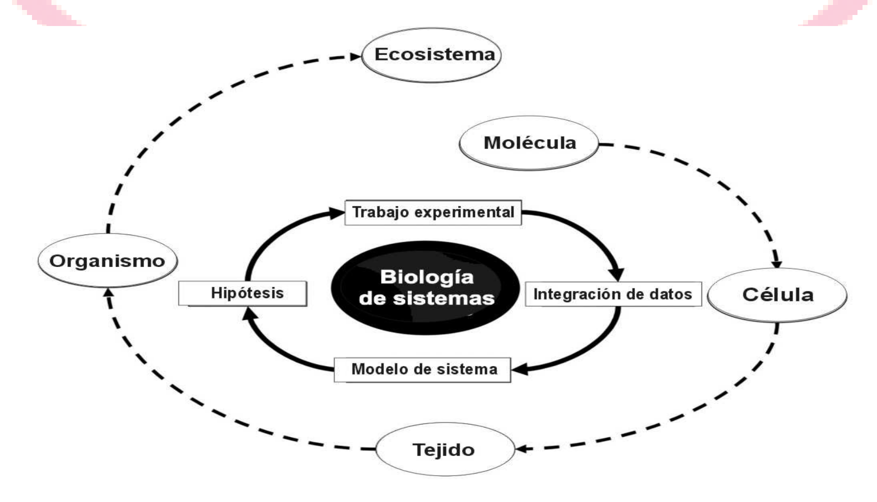
El **Dr. Detlef Schuppan** (Alemania) se centró en la inmunidad innata. Numerosos estudios han sugerido la capacidad de los fragmentos de gluten, principalmente las gliadinas, para estimular células inmunitarias en el intestino, como monocitos, macrófagos y células dendríticas, que producen señales inflamatorias, principalmente la interleuquina 15 (IL-15), que además de fomentar la inflamación y destrucción intestinal dan paso a los mecanismos de respuesta adaptativa. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que estos péptidos de gluten no son suficientes para producir por sí solos la destrucción de las células de la pared intestinal (enterocitos) que se observa en los celíacos. Se han descubierto otras proteínas, denominadas inhibidores de la alfa amilasa-tripsina (ATI, *alpha amylase-trypsin inhibitors*), que aparecen asociadas a algunos péptidos de gluten, especialmente gliadinas omega y gluteninas, y que tienen capacidad para inducir procesos inflamatorios. Los ATI, al igual que el gluten, son resistentes a los procesos digestivos y, dado que su función es la defensa frente a las plagas, también aparecen en una proporción elevada en cereales como el trigo, tras años de selección de variedades resistentes. Estos ATI son, además, el principal alérgeno responsable del denominado "asma del panadero".

En lo relativo a la inmunidad adaptativa, diferentes ponentes se centraron en el papel de las células T CD4+ específicas de gluten. La **Dra. Shuo-Wang Qiao** (Noruega) comentó la función de estas células según se encuentren en el intestino, donde potencian la inflamación y la citotoxicidad mediante el reclutamiento de células T CD8+, o en los ganglios linfáticos, donde favorecen la activación de células B productoras de anticuerpos contra el gluten y contra la enzima transglutaminasa tisular (tTG). Analizando el receptor de la célula T (TCR, *T cell receptor*), implicado en el reconocimiento de los péptidos de gluten que son mostrados por las células presentadoras de antígenos a través de las proteínas HLA-DQ, la **Dra. Päivi Saavalainen** (Finlandia) mostró los resultados de sus estudios de variabilidad. Los pacientes con genética de riesgo, sean celíacos o no, tras ingerir gluten generan un repertorio limitado de células T específicas de gluten que además es muy similar entre distintos individuos. En el caso de los sujetos sanos, las células T generadas probablemente tienen perfil regulador y no reactivo como en el caso de los celíacos.

Otro aspecto interesante en la patogénesis de la EC es el papel de flora bacteriana. La **Dra. Yolanda Sanz** (España) remarcó que los factores relacionados con la EC también influyen en la composición bacteriana del intestino. Por ejemplo, la lactancia materna, considerada uno de los principales factores protectores frente a la EC, favorece el desarrollo de bifidobacterias en el intestino, bacterias implicadas en fenómenos de tolerancia inmunológica. Las infecciones virales, también relacionadas con el debut de la EC, dan lugar a la liberación de mediadores inflamatorios, como la IL-15 y el interferón gamma (IFNγ), que se vinculan a la pérdida de tolerancia oral frente a proteínas de la dieta. El tipo de parto también ha sido implicado, ya que el proceso de colonización intestinal es diferente según el nacimiento sea por cesárea o por canal del parto. Las principales diferencias halladas entre celíacos y no celíacos muestran una mayor proporción de especies de bacteroides, enterobacterias, coliformes y estafilococos en los celíacos, y niveles más bajos de bifidobacterias, cuando son comparados con sujetos sanos. Estas diferencias no terminan de resolverse aún haciendo dieta sin gluten.

Una de las principales limitaciones a la hora de investigar los mecanismos patogénicos de la EC es la dificultad de conseguir animales de experimentación que desarrollen una enfermedad equivalente a la EC y que sirvan como modelo de estudio. En estos modelos deberían producirse las alteraciones características de la enfermedad tras ingerir el gluten: producción de mediadores de inflamación (IFN-γ e IL-21), anticuerpos anti transglutaminasa (tTG), aumento de linfocitos intraepiteliales (IEL) con actividad citotóxica y atrofia de vellosidades. Todas estas alteraciones deben, además, ser reversibles retirando el gluten de la alimentación. La **Dra. Bana Jabri** (Estados Unidos) dispone de 3 modelos de EC en ratones: uno en el que la IL-15 se libera únicamente en la lámina propia, por lo que es útil para investigar su papel en la activación de la respuesta inmune adaptativa; otro en el que la IL-15 se libera sólo en el epitelio intestinal, lo que permite estudiar la activación de los IEL; en el tercer modelo la IL-15 es liberada en ambas localizaciones, tal como ocurre en la realidad. Estos modelos ayudarán, además, a conocer mejor cuál es el papel de la flora bacteriana intestinal o de los linfocitos B productores de anticuerpos, así como profundizar en los mecanismos de tolerancia oral.

Finalmente, el **Dr. Matej Oresic** (Finlandia) habló sobre la biología de sistemas, que consiste en hacer un estudio integral de la enfermedad que evalúe el genoma, el proteoma y el metaboloma en los celíacos y lo compare con el de sujetos sanos. La idea es averiguar: 1) qué genes están implicados, cuándo y dónde se expresan y con qué intensidad; 2) qué proteínas participan; 3) qué sustancias (metabolitos) pueden ser detectadas y en qué concentración, reflejando las reacciones bioquímicas que están teniendo lugar. Por ejemplo, los niveles lipídicos (grasas) en sangre son inferiores en las personas celíacas, lo cual es atribuible a la malabsorción de nutrientes. Sin embargo, también se han detectado diferencias antes de la introducción del gluten en la dieta en bebés que posteriormente han desarrollado la EC. En concreto, estos bebés presentan niveles más bajos de triglicéridos con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y niveles más altos de triglicéridos con ácidos grasos saturados de cadena corta. Si bien la flora bacteriana influye en el metaboloma, no parece ser la causa de las diferencias observadas en este caso.



Manifestaciones clínicas

Las formas clásicas de presentación de la EC, caracterizadas por síntomas digestivos como diarrea, vómitos, dolor y distensión abdominal, unidos a un cuadro de malabsorción acompañado de retraso de crecimiento y pérdida de peso, se dan en menos del 10% de los celíacos. No obstante, según mostró la **Dra. Katri Kaukinen** (Finlandia), hasta un 40% de los celíacos refieren algún tipo de malestar digestivo en el momento de ser diagnosticados. Destacan la diarrea y la dispepsia, aunque también son comunes el estreñimiento y el dolor abdominal. Los problemas de malabsorción son menos habituales, afectando como mucho al 16% de los pacientes sintomáticos, y el más común es la anemia ferropénica.

Las manifestaciones extradigestivas, en cambio, pueden estar presentes hasta en un 70% de los celíacos, como comentó el **Dr. Pekka Collin** (Finlandia), quien mencionó la infertilidad, los abortos recurrentes, la hipoplasia del esmalte dental, la aftosis oral o la osteoporosis como alteraciones a tener en cuenta a la hora de plantearse el diagnóstico de la EC. También la existencia de enfermedades asociadas, como la diabetes *mellitus* tipo 1, la tiroiditis autoinmune, el síndrome de Sjögren, la alopecia areata o la hepatitis crónica autoinmune deben ser tenidas en cuenta.

El rango de edad en el que se diagnostican menos casos es de 18 a 30 años, y el mayor retraso en el diagnóstico se da en pacientes de avanzada edad, cuyas manifestaciones clínicas suelen ser similares a las que presentan celíacos adultos más jóvenes.

Anticuerpos

Los anticuerpos dirigidos contra la enzima humana tTG son los que caracterizan la EC. Son capaces de reconocer, por un lado, estructuras tridimensionales de la proteína y, por otro, secuencias concretas de aminoácidos dentro de ella, como mostró la **Dra. Ilma Korponay-Szabo** (Hungría). Además, especialmente en las etapas iniciales de la respuesta inmune frente al gluten, se genera una gran variedad de ellos y pueden actuar en cualquier parte del organismo. Su detección en sangre es muy útil en el proceso de diagnóstico de la EC y por ello se han desarrollado numerosas pruebas analíticas que permiten detectar y cuantificar los niveles séricos de dichos anticuerpos. Sin embargo, existe disparidad de resultados según el test empleado. El **Dr. Umberto Volta** (Italia) puso como ejemplo los resultados de un estudio comparativo realizado en 2009 para evaluar la eficacia de los diferentes tests. Tras analizar 16 tests en 20 laboratorios diferentes, se comprobó que el nivel de sensibilidad de algunos tests era muy variable según el laboratorio, oscilando entre el 69% y el 93%, y en 8 laboratorios estaba por debajo del 85%. En cuanto a la especificidad, superó el 96% en todos ellos, llegando en algún caso al 100%. Sigue, por tanto, siendo necesario estandarizar los tests serológicos. Mientras tanto, se puede concluir:

- Los tests que detectan anticuerpos antiendomisio (EMA) de clase IgA son los más específicos, y predicen fiablemente el desarrollo futuro de la EC en pacientes con genética de riesgo (positivos para HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8), y en aquellos con lesión intestinal Marsh tipo 1 (linfocitosis intraepitelial).

- En familiares de primer grado de pacientes con EC y en personas afectadas por diabetes tipo 1 o por infecciones virales que muestran niveles bajos de anticuerpos EMA (<1/20) pueden observarse fluctuaciones en dichos valores, que incluso pueden llegar a ser negativos, en sucesivos análisis y no se descarta que en el futuro desarrollen la EC.

- Los anticuerpos anti péptidos deamidados de gliadina (DGP) de clase IgG son muy útiles para la detección de casos entre niños menores de 2 años y en pacientes con deficiencia de IgA, así como para controlar que el paciente diagnosticado hace correctamente la dieta sin gluten. Por otro lado, hasta un 15% de las personas con genética de riesgo (positivos para HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8) tienen valores positivos de estos anticuerpos en ausencia de lesión intestinal y siendo negativos todos los demás anticuerpos; aún no está claro si este tipo de pacientes desarrollarán la enfermedad en el futuro.



En cuanto a los tests rápidos de detección de anticuerpos, basados en tiras reactivas que cambian de color en contacto con una gota de sangre del paciente, la Dra. Korponay-Szabo comentó sus ventajas e inconvenientes. La principal ventaja es la facilidad de uso y la rapidez con que se obtiene el resultado. La prueba se puede realizar en la consulta del médico, en la farmacia o incluso en casa. Es útil para la detección de casos en grupos de riesgo o para realizar estudios poblacionales de cribado de la EC. También para realizar diagnósticos de rutina y para el control de la dieta sin gluten. Pero tienen varios inconvenientes. Por un lado, no cuantifican los niveles de anticuerpos en caso de ser positivos y, en cualquier caso, los positivos requieren ser confirmados en el laboratorio. Por otro lado, permiten su uso doméstico, sin necesidad de participación de un médico, por lo que la interpretación del resultado queda en manos del usuario. Siempre es aconsejable la valoración del médico, tanto en el proceso de diagnóstico como en el seguimiento de la dieta sin gluten.

Al margen de la utilidad diagnóstica de los anticuerpos, está por resolver el papel que tienen en la patogénesis de la EC. Los anticuerpos anti-tTG de clase IgA, además de circular en la sangre de los pacientes celíacos, aparecen depositados en el epitelio intestinal y también en la pared de los vasos sanguíneos situados bajo el epitelio. Según los estudios que está realizando la **Dra. Katri Lindfors** (Finlandia), los depósitos de IgA en el epitelio no parecen afectar a la permeabilidad intestinal, pero sí incrementan el transporte de péptidos de gluten a través de los enterocitos hacia el espacio subepitelial, favoreciendo la respuesta inmune frente al gluten. Los depósitos de IgA en los vasos sanguíneos tal vez sean responsables de la irregular vascularización que se observa en las biopsias de pacientes celíacos no tratados, que afecta a la arquitectura de las vellosidades. Además, estudios *in vitro* muestran una mayor permeabilidad de los vasos sanguíneos que permite la salida de macromoléculas y linfocitos. Se sospecha, también, que estos anticuerpos pueden estar detrás de las alteraciones hepáticas, renales, cardiacas y musculares que con frecuencia se observan en pacientes celíacos.

Biopsia

Hasta hace no muchos años, EC era sinónimo de atrofia de vellosidades intestinales (lesión Marsh tipo 3). Sin embargo, hay evidencias de que más del 20% de los celíacos no llegan a tener atrofia, por lo que lesiones más leves (Marsh tipo 1 y 2) se consideran actualmente compatibles con la EC. Lo que ocurre es que en estos casos el diagnóstico es más complicado debido a la gran variabilidad clínica y serológica que puede darse en estos pacientes, y se discute en qué casos y en qué momento debería recomendarse dieta sin gluten. Para ilustrar esta situación, la **Dra. Katri Kaukinen** (Finlandia) mostró los resultados del seguimiento, a lo largo de 7 años, de 3 grupos de 25 posibles pacientes celíacos que se mantuvieron con dieta normal durante el periodo de estudio. Al final del seguimiento habían desarrollado EC 13 pacientes con anticuerpos positivos y lesión intestinal Marsh 0 ó 1; 3 pacientes con anticuerpos negativos y lesión intestinal Marsh 1; y 1 paciente con anticuerpos negativos y lesión Marsh 0.

Ante este tipo de situaciones surge una pregunta evidente: ¿cómo predecir en qué casos el paciente desarrollará la EC y en cuáles no? Dicho de otro modo, ¿a quién se debe recomendar dieta sin gluten y en qué momento? Parece que la existencia de depósitos de IgA en la biopsia intestinal es un buen indicador de futuro desarrollo de la EC. Otros parámetros, como los valores de anticuerpos anti-tTG, el número y tipo de linfocitos intraepiteliales, su distribución en la vellosidad o la genética, también son informativos, aunque no alcanzan niveles de sensibilidad y especificidad adecuados para tomar la decisión acertada. Posiblemente, los valores de anticuerpos EMA en sangre, dada su elevada especificidad, sí se pueden considerar altamente predictivos de EC, incluso en los casos en que de forma transitoria lleguen a ser negativos. Por este motivo, está recomendado prescribir dieta sin gluten a pacientes con anticuerpos EMA positivos aunque no muestren lesión intestinal. También se debe recomendar dieta sin gluten a pacientes con dermatitis herpetiforme confirmada independientemente de los valores de anticuerpos en sangre o del estado de su mucosa intestinal.

En cualquiera de los casos, hacer una dieta sin gluten estricta permite la reparación de la lesión intestinal. Según el **Dr. Peter Green** (Estados Unidos), entre un 7% y un 30% de los celíacos no tienen una respuesta satisfactoria a la dieta desde el punto de vista histológico, lo que plantea la duda de si realmente son celíacos. El principal motivo de no recuperación intestinal es que la dieta sin gluten no se está haciendo correctamente, aunque esto es fácil de averiguar y corregir con el asesoramiento de un dietista. Más problemático es el caso de pacientes que son diagnosticados con atrofia de vellosidades y anticuerpos negativos en sangre, ya que existen otras causas diferentes de la EC que podrían explicar dicha atrofia: enteropatía de origen autoinmune o inducida por el consumo de fármacos, enfermedad de Cröhn, esprúe colágeno, giardiasis, sobrecrecimiento bacteriano o linfoma intestinal de células T. Si todas estas causas alternativas de atrofia son adecuadamente descartadas y el paciente sigue mostrando atrofia después de 12 meses haciendo correctamente la dieta sin gluten, lo más probable es que sufra EC refractaria, cuyo tratamiento requiere ya el uso de fármacos inmunosupresores y que en algunos casos puede derivar en linfomas intestinales con un mal pronóstico.



Alteraciones neurológicas

Entre las patologías o complicaciones asociadas a la EC figuran algunos problemas neurológicos y psiquiátricos, cuya relación con el gluten se conoce desde hace décadas. El **Dr. Marios Hadjivassiliou** (Reino Unido) es uno de los investigadores que más ha estudiado las alteraciones motoras asociadas a la EC. Entre ellas destaca la ataxia por gluten y la neuropatía periférica, aunque también es frecuente encontrar encefalopatías, miopatías o episodios de epilepsia en pacientes celíacos. Actualmente, hasta un 50% de los pacientes recién diagnosticados de EC presentan alguna disfunción neurológica. De hecho, según datos del hospital de Sheffield (Inglaterra), por cada 7 pacientes diagnosticados de EC tras acudir a la consulta de gastroenterología, hay 2 diagnosticados de EC tras acudir a la consulta de neurología. Se discute el papel del gluten en los trastornos neurológicos cuando no existe lesión intestinal y se trata de averiguar el mecanismo de acción cuando las disfunciones neurológicas son leves, como dolores de cabeza, alteraciones del equilibrio o pérdida sensorial. En el caso de los trastornos motores mencionados antes, la alteración neurológica va asociada a una alteración anatómica en alguna región del encéfalo que posiblemente está causada por la existencia de anticuerpos contra la transglutaminasa neuronal (TG6), que se han generado en respuesta al gluten. Se pueden detectar valores positivos de anticuerpos anti-TG6 en sangre hasta en un 32% de los pacientes celíacos, y en la práctica totalidad de aquellos con alteraciones neurológicas. La dieta sin gluten conlleva la desaparición de estos anticuerpos y una resolución parcial de los problemas neurológicos.

Sensibilidad al gluten no celíaca

El **Dr. Alessio Fasano** (Estados Unidos) tal vez sea el principal impulsor de este nuevo concepto que engloba una serie de patologías inducidas por el gluten que no reúnen los requisitos diagnósticos necesarios para ser consideradas EC. La presentación oficial de esta entidad tuvo lugar en el 14º Simposio Internacional de Enfermedad Celíaca celebrado en Oslo en junio de 2011, aunque numerosos investigadores llevaban ya tiempo estudiando este tipo de pacientes, que eran catalogados bajo diversas denominaciones. Desde entonces, se ha multiplicado el número de publicaciones científicas que abordan este tema y la sensibilidad al gluten (SG) ya es incluida en el programa científico de todos los congresos relacionados con la EC.

Los límites que separan la SG de la EC no están claramente definidos y es un aspecto muy debatido. No obstante, el Dr. Fasano deja clara su postura: un paciente es sensible al gluten cuando no hay reacción autoinmune inducida por el gluten, pero sí un proceso inflamatorio reversible que desaparece cuando el gluten es eliminado de la dieta. El protocolo de diagnóstico que sugiere implica descartar la alergia al trigo mediante el test cutáneo correspondiente y descartar también la EC, es decir, que los valores de anticuerpos anti-tTG y EMA sean negativos y la biopsia no muestre lesión intestinal o, como mucho, muestre linfocitosis intraepitelial (lesión Marsh 1). Con frecuencia existen valores positivos de anticuerpos antigliadina (AGA) en sangre, indicadores de una reacción inmunológica (pero no autoinmune) frente al gluten, aunque no son específicos de la SG. La confirmación del diagnóstico requiere comprobar la mejoría del paciente tras hacer dieta sin gluten y el empeoramiento cuando el gluten es reintroducido en su alimentación.



Según un estudio realizado en Estados Unidos entre 2004 y 2010, la SG afecta a una de cada 17 personas, es decir, al 6% de la población, frente al 1% de afectados por EC o al 0,1% que padecen alergia al trigo. No obstante, mientras no se disponga de alguna prueba diagnóstica específica de SG quedará la duda de si la mejoría observada en estos pacientes es debida, efectivamente, a la retirada del gluten o bien atribuible a otro componente de los cereales con gluten o a un efecto placebo.

Detección de gluten en alimentos

La **Dra. Päivi Kanerva** (Finlandia) comentó la problemática que entraña la detección de gluten en alimentos. Por un lado está la dificultad de diseñar un test analítico que sea capaz de detectar de forma fiable y reproducible cualquier péptido de gluten que pueda ser tóxico para un celíaco, independientemente de si procede de trigo, cebada, centeno o avena. Esto es debido a la enorme complejidad del gluten, que presenta numerosas y variadas secuencias potencialmente tóxicas. Se han desarrollado diferentes “materiales de referencia” que contienen mezclas de péptidos tóxicos obtenidos de diversas variedades de estos cereales con el fin de poder calibrar los diferentes métodos analíticos que existen. Aún así, en la práctica se siguen obteniendo diferentes resultados según el método empleado cuando se analizan alimentos. El único método aceptado actualmente para analizar gluten en alimentos se basa en la técnica ELISA y utiliza el anticuerpo R5, dirigido específicamente contra las secalinas del centeno y capaz de reconocer péptidos similares de trigo y cebada.

Por otro lado, la modificación que puede sufrir el gluten durante el procesamiento industrial de los productos sin gluten no siempre reduce su toxicidad, en ocasiones incluso la incrementa, y además dificulta su detección con los métodos analíticos, que se desarrollan frente al gluten en su estado natural, no modificado. Las modificaciones habituales incluyen la hidrólisis, la desnaturalización o transformaciones químicas y enzimáticas encaminadas a mejorar sus propiedades. Un ejemplo preocupante es el uso de transglutaminasas bacterianas en la elaboración algunos productos como los helados. Estas enzimas realizan una modificación (deamidación) de los péptidos de gluten que incrementa mucho su toxicidad para los celíacos, y no son bien detectados por los tests analíticos, que se diseñan frente a péptidos sin deamidar.

Futuros tratamientos

Tal vez el tratamiento experimental del que más se ha hablado durante los últimos años es una vacuna que, inyectada periódicamente por vía intradérmica, sea capaz de inducir tolerancia al gluten en pacientes celíacos. Esta vacuna, denominada NexVax2 y desarrollada por la empresa Immusan T Inc., consiste en 3 péptidos sintéticos que contienen 5 secuencias de gluten presentes en el trigo, la cebada y el centeno y que son tóxicas para las personas celíacas que poseen la proteína de riesgo HLA-DQ2. En principio, esta terapia solo sería efectiva en pacientes con este perfil genético. Una vez demostrada su seguridad en los primeros ensayos clínicos realizados con pacientes, en julio de 2012 se puso en marcha un nuevo ensayo con más pacientes que han sido sometidos al tratamiento durante más tiempo para comprobar si efectivamente tiene el efecto esperado. Según **Patrick Griffin** (Estados Unidos), responsable comercial de la empresa, si se obtienen resultados satisfactorios en éste y los siguientes ensayos, la vacuna podría salir al mercado en 2016.

Otro fármaco experimental que logró cierta fama hace unos años pero cuyos ensayos clínicos están ahora interrumpidos por falta de financiación, es AT-1001, cuyo principio activo es el acetato de larazotido, capaz de impedir el aumento de la permeabilidad intestinal e inflamación inducida por el gluten. Desarrollado por la empresa estadounidense Alba Therapeutics, los primeros ensayos clínicos han demostrado su seguridad para los pacientes así como su capacidad para evitar síntomas tras el consumo de gluten. Además, en pacientes que han consumido gluten durante 6 semanas junto con el fármaco se ha evitado el aumento de anticuerpos antitransglutaminasa tisular IgA en sangre comparado con los pacientes que ingirieron gluten pero sin el fármaco.

También se encuentran en un estado avanzado terapias experimentales que utilizan enzimas capaces de degradar los fragmentos tóxicos de gluten que no son destruidos por las enzimas digestivas humanas. Una de las enzimas que se están ensayando es AN-PEP, una prolil-endopeptidasa originaria del hongo *Aspergillus niger*. Tras estudiar su capacidad degradadora de gluten en diversos alimentos en el laboratorio, se ha comprobado que tiene una actividad óptima a pH 4, lo que permite que el gluten sea degradado en el estómago, impidiendo así que los péptidos

tóxicos lleguen al intestino delgado. De hecho, se ha verificado la usencia de toxicidad en el contenido intestinal de pacientes que han ingerido gluten junto con la enzima. No obstante, la actividad de esta enzima está muy influida por los alimentos que se consuman, ya que pueden modificar el pH. El **Dr. Frits Koning** (Holanda), que lidera estos trabajos, asegura que esta terapia no pretende sustituir la dieta sin gluten, sino complementarla con el fin de reducir los riesgos de las ingestas accidentales de gluten, especialmente cuando se come fuera de casa.

La empresa estadounidense Alvine Pharmaceuticals, Inc. está ensayando el fármaco ALV003, basado también en enzimas degradadoras de gluten. Contiene la enzima EP-B2, una endoproteasa obtenida de la cebada, y la enzima SC-PEP, prolil-endopetidasa de la bacteria *Sphingomonas capsulata*. Los ensayos clínicos realizados hasta la fecha han demostrado su capacidad para eliminar la toxicidad del gluten y la prevención del daño intestinal cuando el paciente consume gluten. Los siguientes ensayos, a realizar con más de un millar de pacientes y durante más tiempo, deben confirmar estos resultados y comprobar si se previene la aparición de síntomas y la elevación de anticuerpos en sangre. El **Dr. Daniel Adelman**, vicepresidente de la empresa, calcula que podría salir al mercado en 2017.



Otras estrategias terapéuticas se encuentran aún en fases preliminares de estudio. El fármaco experimental BL-7010, presentado por la **Dra. Elena Verdú** (Canadá), es un polímero sintético capaz de unirse al gluten impidiendo que sea degradado hasta el punto de que no se liberan los péptidos que resultan tóxicos para los celíacos. Por ahora, sólo se ha probado en el laboratorio. Por otro lado, la empresa alemana Zedira ha empezado este año a desarrollar un nuevo fármaco experimental, ZED1227, ideado para bloquear la enzima transglutaminasa tisular, de manera que no actúe sobre las gliadinas incrementando su toxicidad, según comentó el **Dr. Martin Hils** (Alemania).

Por último, aunque no se trata de una terapia farmacológica, se puede considerar alternativa terapéutica a la dieta sin gluten la modificación genética de cereales que contienen gluten para reducir su toxicidad hasta el punto de ser tolerado por los celíacos. El **Dr. Frits Koning** (Holanda), tras estudiar miles de variantes de gliadinas que expresan de forma natural el trigo, la cebada y el centeno, ha comprobado que todas ellas contienen alguna secuencia tóxica para los celíacos. Sin embargo, estas secuencias están ubicadas en diferentes regiones de la proteína según la variante que uno mire. Por tanto, sería posible construir una gliadina sin secuencias tóxicas combinando las regiones no tóxicas de las diferentes variantes.

Juan Ignacio Serrano Vela
Investigación y Formación

